

L'ordonnance de sortie après syndrome coronaire aigu

Jacques PUEL

Service de cardiologie B
CHU Rangueil
31054 Toulouse Cedex
puel.jacques@chu-toulouse.fr

Avec ou sans sus-décalage de ST à l'entrée, avec ou sans ascension des marqueurs biologiques au décours et avec ou sans onde Q à la sortie, les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu, sont supposés cliniquement stabilisés après la période critique de l'hospitalisation. Après les spectaculaires et gratifiantes interventions de la période aiguë, l'ordonnance de sortie engage la phase, âpre, de la prévention secondaire.

CADRE ET FOND DE L'ORDONNANCE

Bien que ne disposant pas de données épidémiologiques quantitatives précises, chaque année en France, 150 000 à 180 000 nouveaux patients sont concernés par cette ordonnance. Après avoir survécu à la période critique, ils restent soumis à un risque de mort coro-

naire variable selon le contexte étiologique et la nature de l'événement initial. Après un infarctus transmural, la mortalité post-hospitalière est estimée aux alentours de 10% au cours de la première année et de 5% par an ensuite.¹ Dans les suites d'un angor instable sans sus-décalage du segment ST, le risque est moins élevé mais subsiste.² Dans l'étude Frisc II, qui a confirmé l'utilité d'une revascularisation myocardique dans les suites d'un angor instable, le taux cumulé de décès coronaires et d'infarctus était de 5% à 20 mois.³

La réelle gravité de l'athérosclérose repose essentiellement sur les phénomènes d'instabilité de la plaque. Recon- nues comme les premières responsables des manifestations cliniques aiguës de la maladie coronaire, ces complications éruptives peuvent être asymptomatiques et participer, par le phénomène cicatriciel induit, au développement insidieux des sténoses coronaires stables. De plus, dans l'instant du syndrome coronaire aigu, les lésions instables sont parfois multiples; l'une est responsable du tableau clinique et les autres demeurent silencieuses.⁴ La connaissance de ces lésions instables asymptomatiques donne toute leur signification aux mesures de prévention.

La médecine fondée sur les preuves participe peu à peu à l'élaboration de recommandations qui orientent la prescription afin de répondre aux 3 règles de la pratique: efficacité, sécurité et sobriété. Elle ne saurait couvrir le large éventail des présentations cliniques des syndromes coronaires aigus. Ainsi, au cas par cas, la nature de la prescription est guidée par le contexte étiologique, par la diffusion et la gravité des

Chaque année en France, l'ordonnance de sortie d'un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage de ST concerne 150 000 à 180 000 nouveaux malades. La cible est double: d'une part, l'athérosclérose, affection diffuse, évolutive et qui, dans cette situation, sort d'une phase d'instabilité; d'autre part le myocarde, souvent revascularisé et plus ou moins altéré dans ses propriétés contractiles et électrophysiologiques. Balisée par les preuves et toujours centrée par le conseil hygiéno-diététique et par l'association de statines et d'aspirine, l'ordonnance est personnalisée selon l'évaluation du risque athéroscléreux et myocardique propre à chaque patient. L'ordonnance inaugure la phase de la prévention secondaire. Elle marque la première étape d'une surveillance, plus ou moins longue, mais toujours définitive d'une affection potentiellement évolutive. Elle est le premier pas d'un accompagnement attentif d'un patient informé et remis en confiance, qui doit éviter les pièges du dilettantisme désinvolte et de l'acharnement obsessionnel.

L'ORDONNANCE DE SORTIE

lésions athéroscléreuses et par la qualité hémodynamique et rythmique du myocarde souvent revascularisé.

TRAITEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE

La prescription vise à stabiliser la plaque et à en maîtriser la composante thrombotique afin de minimiser le risque de survenue d'un nouvel événement aigu et de prévenir l'évolution silencieuse vers la sténose coronaire stable. L'athérosclérose est multifactorielle et, par conséquent, son traitement passe par la correction de tous les facteurs de risque modifiables. À ce jour plusieurs classes médicamenteuses ont une efficacité démontrée, avec des effets stabilisants sur la lésion athérotrombotique.

Antiagrégants plaquettaires

L'aspirine, inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 1, bloquant la synthèse du thromboxane A₂, diminue l'agrégation plaquettaire et participe à l'amélioration de la fonction endothéliale. Son efficacité préventive est depuis longtemps reconnue. À un an, dans les suites d'un infarctus, son utilisation prolongée s'associe à une diminution significative du risque d'infarctus non mortel, d'accident ischémique cérébral et de décès de respectivement 31 %, 39 % et 12 %.⁵ La dose retenue se place entre 75 et 250 mg/j. L'aspirine est le pivot d'une ordonnance de prévention. *Le clopidogrel* (Plavix) est une nouvelle thiényopyridine bloquant la voie de l'adénosine diphosphate. Sa place substitutive ou additive de l'aspirine n'est encore que partiellement définie. En substitution, son choix s'impose dans les situations de contre-indication, d'intolérance ou de complications de l'aspirine. Elle est justifiée, depuis les résultats de l'étude Caprie, dans la maladie coronaire associée à d'autres localisations cliniques de l'athérosclérose, notamment au niveau des membres inférieurs.⁶ En association avec l'aspirine dans le traitement initial et secondaire des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST, le rôle additif du clopidogrel est suggéré par les résultats de l'étude Cure.⁷ Par rapport à l'aspirine seule, l'association clopidogrel-aspirine réduit de 20 %, à 9 mois, le risque combiné de

décès, d'accident artériel cérébral et de récurrences d'infarctus (9,3 % contre 11,4 % ; $p < 0,001$). Toutefois, le clopidogrel ne diminue pas la mortalité cardiovasculaire (5,1 contre 5,5 %) et augmente le risque de saignement grave (3,7 contre 2,7 % ; $p = 0,001$). L'autorisation de mise sur le marché de cette association dans les suites d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST est, à ce jour, en cours d'étude. Le risque de cytopénie est faible, bien inférieur à celui de la ticlopidine (Ticlid), et ne justifie pas de surveillance biologique particulière.

Médicaments antilipidiques

Les statines, diminuant principalement le cholestérol lié aux protéines de faible densité (LDL), ont une efficacité largement démontrée dans la prévention secondaire.^{8,9} À 5 ans, la réduction du risque relatif de décès d'origine coronaire est de 24 %. De même, les incidences des infarctus tardifs et du taux de revascularisation myocardique secondaire sont respectivement diminuées de 23 à 29 % et de 20 à 26 %. De plus, en révélant une réduction de 19 à 30 % du risque d'accident artériel cérébral, ces études confirment le bénéfice global des statines. Ces effets favorables sont observés quelle que soit la cholestérolémie des patients ayant une maladie coronaire patente ou potentielle.

Deuxième arme de la prévention secondaire, les statines doivent être systématiquement prescrites dans les suites d'un syndrome coronaire aigu. Les dosages lipidiques ultérieurs conduiront à adapter la dose au regard du LDL cholestérol dont la concentration doit se placer au-dessous de 1,3 g (3,4 mmol/L) selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (Afssaps) pour atteindre le seuil de 1 g (2,6 mmol/L) selon les recommandations américaines. Les effets hépatiques et musculaires doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique en tenant compte des nombreux facteurs de méprise, non iatrogéniques, susceptibles d'induire des anomalies viscérales, notamment musculaires.

Les fibrates ont aussi une efficacité prouvée en prévention secondaire avec,

à 5 ans, une réduction significative de 22 % du risque cumulé d'infarctus et de décès d'origine coronaire.¹⁰ Après un syndrome coronaire aigu, ces molécules peuvent trouver une place chez les patients présentant une hypercholestérolémie mixte avec un LDL cholestérol bas et un cholestérol lié aux protéines de haute densité (HDL) inférieur à 0,35 g (0,9 mmol/L), notamment s'il existe un diabète. Dans certaines situations métaboliques complexes, l'association d'une statine et d'un fibrate, ou un autre agent antilipidique, peut être envisagée en collaboration avec les lipidologues et sous le couvert d'une surveillance attentive. L'emploi des acides gras n-3 polyinsaturés (huile d'origine marine en particulier) relève également d'indications spécifiques.¹¹

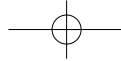
Autres médicaments

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ont la capacité d'améliorer la fonction endothéliale. La preuve de leur efficacité clinique est apportée par les résultats de l'étude Hope qui attestent d'une réduction de 22 %, à 4 ans, du risque d'infarctus, de décès et d'accident artériel cérébral chez les patients exposés à un haut risque cardiovasculaire et présentant une bonne fonction ventriculaire gauche.¹²

Les anti-oxydants, les antibiotiques (macrolides) et les œstrogéostatifs chez la femme ménopausée, n'ont pas d'utilité clinique prouvée, en dépit de leur action potentiellement bénéfique sur l'évolution de l'athérosclérose.^{11, 13-15}

Règles hygiéno-diététiques et maîtrise globale du risque

Les interventions médicamenteuses n'ont véritablement de sens et d'effet qu'avec la mise en application concomitante des mesures hygiéno-diététiques. Programmée selon le niveau des capacités myocardiques, l'activité physique, doit être recommandée non seulement pour ses effets généraux et cardiaques mais aussi pour ses possibles propriétés «anti-athéroscléreuses». L'exercice physique participe, en effet, à l'élévation du HDL cholestérol dont le niveau trop bas est aujourd'hui identifié comme un marqueur de risque coronaire. La diététique est expliquée



Syndromes coronaires aigus

et soutenue par un conseil nutritionnel, quantitatif et qualitatif, définissant une alimentation équilibrée et favorisant un apport des graisses mono insaturées au détriment des graisses saturées.^{16,17} Les facteurs de risque de l'athérosclérose ne se résument pas à la seule dyslipidémie. La prévention passe aussi par la correction de tous les facteurs de risques. Au besoin, l'ordonnance de sortie s'appuie sur une consultation multidisciplinaire associant le diabétologue. La suppression du tabac est impérative et l'aide au sevrage tabagique fait appel aux agents substitutifs et, au besoin, aux consultations spécialement dédiées.

TRAITEMENT DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE

Il s'agit, ici, de protéger le myocarde par le maintien du bon équilibre entre apport et besoins d'oxygène, de soutenir la fonction systolique du ventricule gauche et, le cas échéant, de maintenir la perméabilité des artères coronaires revascularisées.

Cardioprotection

Les β -bloquants, en participant à la diminution des risques de décès global de 22 %, de mort subite de 32 % et de récidives d'infarctus de 27 %, ont une efficacité largement prouvée dans les suites d'un syndrome coronaire aigu.¹⁸ Ainsi est cliniquement confirmée leur capacité à épargner les besoins en oxygène du myocarde et à corriger l'instabilité électrique.

Les *dérivés nitrés* d'action prolongée, bien que souvent prescrits, n'ont pas de bénéfice prouvé dans cette situation clinique. Les inhibiteurs calciques, classe médicamenteuse inhomogène, n'ont pas d'efficacité solidement démontrée. Certains d'entre eux, vasodilatateurs et accélérateurs du pouls, sont considérés comme délétères dans l'infarctus aigu. D'autres, plus freinateurs, trouvent leur place dans les contre-indications ou complications des β -bloquants et dans les formes de syndromes coronaires aigus dominées par une composante vasospastique.^{19,20} Parmi, les anti-arythmiques, seule l'amiodarone a une utilité prouvée dans le postinfarctus en réduisant la mortalité par trouble du rythme.²¹ Après un syndrome coronaire aigu et sous le couvert d'une sur-

veillance thyroïdienne, pulmonaire et oculaire, cette molécule est prescrite, souvent en association avec un β -bloquant, chez les sujets formellement identifiés comme à haut potentiel arythmique.

Soutien de la fonction ventriculaire gauche

La qualité de la fonction ventriculaire gauche commande en partie le pronostic lointain des syndromes coronaires aigus. Ces patients sont potentiellement exposés au risque d'incapacité cardiaque secondaire par remodelage tardif de la cavité ventriculaire gauche. Ce phénomène, dont le mécanisme n'est que partiellement élucidé, concerne bien sûr les patients victimes d'un infarctus, même revascularisé à la phase de constitution. Il peut également affecter les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST d'autant plus que ce nouvel événement ischémique vient souvent troubler l'évolution d'une maladie coronaire déjà ancienne. L'évaluation hospitalière de la fonction ventriculaire gauche vise à identifier les patients exposés au risque d'insuffisance cardiaque différée.

Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion* de l'angiotensine, capables de prévenir la dilatation ventriculaire gauche et de minimiser l'activation neuro-hormonale réflexe, ont une efficacité clinique démontrée. Non systématique au décours de tout syndrome coronaire aigu, leur prescription est de règle quand la fraction d'éjection ventriculaire est inférieure à 40 %. Dans cette situation, le risque de décès secondaire est diminué de 19 à 27 % par l'emploi de cette classe médicamenteuse.²² La mauvaise tolérance (toux, phénomènes allergiques) de cet agent vasodilatateur peut conduire à l'emploi d'un antagoniste de l'angiotensine 2 (sartans) bien que cette classe médicamenteuse n'ait pas encore prouvé un bénéfice significatif dans le traitement de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Le syndrome coronaire aigu compliqué d'une insuffisance cardiaque chronique patente relève d'un traitement classique centré par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique avec, selon le cas, un dérivé nitré à libé-

ration prolongée et un digitalique chez les sujets en fibrillation atriale. Plus récemment, dans la maladie coronaire avec insuffisance cardiaque stabilisée, les β -bloquants se sont avérés bénéfiques avec une réduction significative de la mortalité secondaire. Sous le couvert d'une surveillance attentive, cette classe pharmacologique appartient aujourd'hui au traitement de la cardiomyopathie ischémique.^{23, 24}

Surveillance de la revascularisation

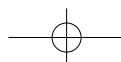
L'attitude invasive, fondée sur la coronarographie précoce, a prouvé sa supériorité sur l'expectative attentiste dans le traitement initial d'un syndrome coronaire aigu. Portant sur l'aire menacée par le syndrome coronaire aigu ou sur un autre territoire, la revascularisation est majoritairement assurée par une angioplastie avec pose d'une endoprothèse dans plus de 80 % des cas.

Angioplastie

Aucune classe médicamenteuse n'a d'efficacité véritablement prouvée dans la prévention de la resténose. Aussi, l'ordonnance de sortie a pour but essentiel de prévenir le risque de thrombose subaiguë de l'endoprothèse. Les nouveaux procédés interventionnels, curiethérapie endocoronaire et surtout « stents actifs » (rapamycine), exposent au risque accru de thrombose différée et tardive. Avec ces méthodes, l'association d'aspirine et de clopidogrel, depuis longtemps consacrée dans le mois suivant la pose d'une endoprothèse, est reconduite pour une période d'au moins 6 mois après l'angioplastie.²⁵

Pontage aortocoronaire

La perméabilité des pontages est menacée dans le temps par des phénomènes successifs de thrombose, de fibrose et enfin d'athéromatose. Le risque initial de thrombose est plus particulièrement marqué pour les greffons veineux dont la perméabilité n'est plus en moyenne que de 80 %, 6 mois après l'intervention. L'antiagrégation plaquettaire par la prescription d'aspirine, ici aussi, a une utilité prouvée.²⁶ Les anticoagulants oraux trouvent une place préférentielle dans les situations à haut risque de thrombose par stagnation san-



L'ORDONNANCE DE SORTIE

guine : dolichomégacoronaires, ectasies ventriculaires ou atriales gauches et, bien sûr, fibrillation atriale.

TRAITEMENT DU MALADE

L'ordonnance de sortie s'adresse à un patient évalué dans la globalité de sa maladie et considéré au travers du retentissement personnel, familial et professionnel de l'affection. Elle doit ainsi permettre de placer les jalons de la surveillance et de l'accompagnement du malade.

Le risque

Au regard du potentiel évolutif de l'athérosclérose et de l'état du myocarde, il convient de distinguer les sujets à faible risque et à haut risque qui relèveront d'une ordonnance et d'une surveillance adaptées.

Le sujet ayant une atteinte d'un seul tronç coronaire corrigée par une endoprothèse, présentant une fonction ventriculaire gauche normale sans potentiel arythmogène et exposé au seul danger d'un tabagisme dorénavant interrompu, peut être considéré comme soumis à un faible risque aussi bien athéroscléreux que myocardique. L'ordonnance, ici simple, peut se résumer à une seule chimiothérapie antiathéroscléreuse, fondée sur l'association de mesures hygiéno-diététiques, d'aspirine et d'une statine. Chez un patient coopérant, la surveillance, peu contraignante, est balisée, une fois par an, par un test d'effort et un dosage des lipides, des enzymes musculaires et hépatiques et de la glycémie.

Le patient jeune, diabétique ou présentant une dyslipidémie familiale, est exposé à un risque évolutif athéroscléreux plus élevé. Après concertation multidisciplinaire, rapprochant cardiologue, lipidologue, diabétologue et diététicien, l'ordonnance antiathéroscléreuse est plus large associant, selon le cas, plusieurs agents antiagrégants, plusieurs molécules antilipidiques et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Elle est évolutive, au gré d'une surveillance biologique étroite visant à une normalisation stricte de la glycémie et des lipides avec un objectif de LDL cholestérol inférieur ou égal à 1 g (2,6 mmol)/L et de HDL cholestérol supérieur à 0,4 g (1 mmol)/L. Ce patient est attentif-

ment soutenu dans la maîtrise de son risque artériel et étroitement surveillé par des tests ergométriques, au besoin sensibilisés par des explorations scintigraphiques.

Le malade incomplètement revascularisé avec une ischémie résiduelle, une dysfonction du ventricule gauche et un potentiel arythmique marqué est un autre sujet à risque évolutif élevé. Le risque myocardique est, ici, plus élevé que le seul risque athéroscléreux. L'ordonnance est alors centrée par l'association aspirine, β -bloquants et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La surveillance porte principalement sur la qualité de la fonction ventriculaire. Des contrôles échocardiographiques réguliers conduisent, le cas échéant, à reconsidérer l'ordonnance initiale de sortie.

Succès de l'ordonnance

Sans l'adhésion régulièrement réactivée du malade et sans l'implication chaque fois renouvelée du médecin, l'application de l'ordonnance et des conseils de sortie est hasardeuse. Les résultats de l'étude Euroaspire²⁷ témoignent de la difficulté à garantir à distance l'indispensable maîtrise des facteurs de risque. Conduite en 2000 dans plusieurs pays européens, cette observation apprend que, 6 mois après un syndrome coronaire aigu, le résultat reste insatisfaisant comme en témoignent un taux de dépendance tabagique de 20,8%, une pression artérielle supérieure à 140/90 dans 53,4% des cas, une aggravation de la part de l'obésité à 32,8% et une cholestérolémie encore élevée dans 58,8% des cas. Les causes de cet échec relatif sont probablement nombreuses : depuis l'impossibilité des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques à corriger le risque, jusqu'aux défauts des mesures de santé publique dans leur ensemble. Elles reposent aussi, pour une bonne part, sur la qualité de la relation établie entre le malade et le médecin. Au-delà de la seule prescription, l'art d'expliquer l'ordonnance et la manière d'accompagner le patient participent au succès de la prise charge. La façon de donner et d'accompagner doit être adaptée à chaque patient en distinguant, l'obsessionnel pour qui on risque de faire trop et le désinvolte pour qui on craint

de ne pas faire assez. De la même façon, chez le médecin, on peut reconnaître l'obsessionnel qui redoute de n'en faire jamais assez et le désinvolte qui considère en faire toujours trop. L'association du dilettante et du désinvolte est à éviter aussi bien que celle de l'obsessionnel et du tatillon. ■

SUMMARY

The drugs' prescription in the aftermath of an acute coronary syndrome

Jacques Puel

Each year in France, 150 000 to 180 000 new patients are the subject of prescriptions following acute coronary syndrome with or without ST segment elevation. There are two targets of the treatment, 1) atherosclerosis, a diffuse, evolving trouble which, in this situation, is coming out of an unstable phase, and 2) the myocardium, which has often been revascularized and has suffered deterioration of its contractile and electrophysiological characteristics to a greater or lesser extent. Prescriptions, based on proven factors and always centred around hygiene and dietary advice and the use of a combination of statins and aspirin, are adapted to suit the atherosclerotic and myocardial risk assessed for the individual patient. The prescription starts off the secondary preventive phase. It marks the first stage of the follow up, which is inevitable though of variable duration, for a disease which may evolve. It is the first step in the accompaniment of an attentive, informed patient whose confidence has been restored and who must now avoid falling into the double trap of not taking the treatment sufficiently seriously or of obsessively over-reacting.

Rev Prat 2003; 53: 635-39

RÉFÉRENCES

1. Delahaye F, Bory M, Cohen A *et al.* Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *Arch Mal cœur* 2001 ; 94 : 697-738.
2. Mueller Ch, Neumann FJ, Roskamm H *et al.* Women have an improved long-term outcome after non-ST elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary interventions. *J Am coll Cardiol* 2002 ; 40 : 245-50.
3. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease : FRISC II prospective randomised multicenter study. *Lancet* 1999 ; 354 : 708-15.
4. Rioufol G, Finet G, Ginon I, *et al.* Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome; a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002 ; 106 : 804-8.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106.
6. CAPRIE. Steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 494-502.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye La *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9.
9. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1349-57.
10. Bloomfield Rubins h, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low of high-density lipoprotein cholesterol (VA-HIT). *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 410-8.
11. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 447-55.
12. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.
13. Stone AFM, Mendall MA, Kaski JC *et al.* Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes. South thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (STAMINA). *Circulation* 2002 ; 106 : 1219-23.
14. Kritharides L and Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Athérosclerosis* 2002 ; 164 : 211-9.
15. Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of oestrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
16. de Lorgeril M, Salen R, Martin JL *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation* 1999 ; 99 : 779-85.
17. Krauss RM, Eckel RA, Howard B *et al.* AHA dietary guidelines. Revision 2000. *Circulation* 2000 ; 102 : 2284-99.
18. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-71.
19. Pitt B, Byington RP, Furberg CD *et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000 ; 102 : 1503-10.
20. The danish verapamil infarction trial. DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 779-85.
21. Julian DG, Camm AJ, Frangin G *et al.* For the European myocardial infarct Amiodarone trial investigators randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997 ; 349 : 667-74.
22. Flather MD, Yusuf S, Kober L *et al.* Long-term ACE-inhibitor in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1575-81.
23. Hall AS, Murray GD, Ball SG *et al.* Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension study. *Lancet* 1997 ; 349 : 1493-7.
24. Packer M, Fowler MB, Roecker EB *et al.* Effect of carvedilol on the mortality of patients with severe chronic heart failure (COPERNICUS study). *Circulation* 2002 ; 106 : 2194-9.
25. Waksman R, Ajani AE, White RL *et al.* Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after gamma radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001 ; 103 : 2332-5.
26. Mangano DT. Multicenter study of perioperative ischemia research group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1309-17.
27. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention guidelines : a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001 ; 357 : 995-1001.